

DOI: 10.13376/j.cbls/2019096

文章编号: 1004-0374(2019)08-0787-08

Th17分化调控与多发性硬化症及其治疗新策略

尹倩梅¹, 苏泽红², 喻翠云³, 练高建^{4*}

(1 南华大学衡阳医学院, 衡阳 421001; 2 南华大学生物化学与分子生物学教研室, 衡阳 421001;
3 湖南省分子靶标新药研究协同创新中心, 衡阳 421001; 4 南华大学医学研究中心, 衡阳 421001)

摘要: 多发性硬化症 (multiple sclerosis, MS) 是一种由 T 细胞介导、以中枢神经脱髓鞘及神经元病变为主要病理特征的自身免疫性疾病。该病的致病机制尚未明确, 且目前无法彻底治愈, 只能通过药物来缓解病理进程。因此, 寻找 MS 的有效治疗途径尤为重要。研究发现, Th17 细胞与 MS 疾病的发生与发展密切相关, 而 T 细胞分化为 Th17 细胞又受到多方面因素的影响, 其中 miRNA 和代谢程序调控在此过程中发挥重要作用。现对 Th17 细胞及 MS 相关的最新研究进展进行综述, 重点讨论了 Th17 细胞的分化调控和 MS 治疗的一些新策略。

关键词: 多发性硬化症; 辅助性 T 细胞 17; 调节性 T 细胞; microRNA; 代谢程序调控
中图分类号: R744.51 **文献标志码:** A

Regulation of T helper 17 cells differentiation: pathogenic role and potential therapy in multiple sclerosis

YIN Qian-Mei¹, SU Ze-Hong², YU Cui-Yun³, LIAN Gao-Jian^{4*}

(1 Hengyang Medical College, University of South China, Hengyang 421001, China;
2 Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of South China, Hengyang 421001, China;
3 Hunan Province Cooperative Innovation Center for Molecular Target New Drug Study, Hengyang 421001, China;
4 Medical Research Center, University of South China, Hengyang 421001, China)

Abstract: multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disease, which mediated by T cells and characterized by central nervous demyelinating and neuronal lesions. However, the pathogenesis mechanism of MS is still unclear, and this disease cannot be completely cured at present. Only drugs can be used to alleviate the pathological process. Therefore, it is particularly crucial to find an effective way for the treatment of MS. It has been found that Th17 cells are closely related to the occurrence and development of MS, and the differentiation of Th17 cells is regulated by various factors, such as miRNA and metabolic program regulation. In this paper, we reviewed the latest research progresses of Th17 cells and MS, focusing on the differentiation regulation of Th17 cells and some new strategies for MS treatment.

Key words: multiple sclerosis; T helper 17 cells; regulatory T cells; microRNA; metabolic program regulation

多发性硬化症 (multiple sclerosis, MS) 是一种典型的由 T 细胞介导的中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 退行性疾病, 其病理特征是淋巴细胞驱动炎症、小胶质细胞活化、脱髓鞘和轴突变性^[1]。这种疾病通常多发于青壮年女性, 可导致患者认知能力下降和永久性残疾^[2]。据统计, 全世界有数百万人受到由 MS 引起的瘫痪症状的影响, 并且近

年来发病率呈上升趋势^[3]。

已有数据表明, MS 的发生由环境、遗传和免疫失调等因素的共同作用所致, 但其确切的发病机

收稿日期: 2019-03-20; 修回日期: 2019-05-23

基金项目: 湖南省自然科学基金项目(2019JJ40243, 2018JJ2351)

*通信作者: E-mail: liansue@163.com

制尚未得以阐明。MS 的病理机制与自身免疫、脱髓鞘、T 淋巴细胞和巨噬细胞浸润炎症、神经退行性病变相关^[4]，尤其是辅助性 T 细胞 17 (T helper 17, Th17)，可通过产生炎症因子招募其他免疫细胞促进 CNS 炎症以及激活小胶质细胞和驻留抗原递呈细胞来破坏血脑屏障 (blood brain barrier, BBB)^[5]。Th17 细胞是近年来发现的一种新型辅助性 T 细胞亚群，主要分泌白细胞介素 -17 (interleukin-17, IL-17)，除此之外，还能分泌 IL-6、TNF- α 、IL-21 和 IL-22 等促进 MS 患者的 CNS 炎症发生和组织损伤^[6-7]。由于组织取样的局限性，实验性自身免疫性脑脊髓炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) 小鼠模型是理想的 MS 动物模型，其生化免疫和病理特征都与 MS 极其相似，被普遍用于 MS 的发病机制研究^[8]。

目前 MS 的治疗方法有限，且存在一定的副作用^[9-10]。近年来，以 Th17 细胞为突破口，探究 MS 治疗新策略的研究工作已大量开展^[11-15]。从药用植物中提取的一些新的抗炎或免疫调节化合物被认为具有治疗自身免疫性疾病的巨大潜力，这些候选药物来源丰富，有着新的靶点和 (或) 作用机制，可用于 MS 等疾病的治疗^[16-17]。microRNA (miRNA) 参与分化、增殖、代谢、凋亡等多种细胞过程，以及一些癌症和自身免疫性疾病的发生。一些 miRNA 分子通过影响视黄酸相关孤核受体 γ t (retinoic acid-associated solitary nucleus receptor γ t, ROR γ t) 等信号通路在 Th17 细胞分化以及 Th17/Treg 平衡中扮演重要的角色^[12]，可作为 MS 疾病修饰治疗的潜在新靶点。此外，代谢途径调控与 T 细胞的活化、分化和免疫功能密切相关^[13,18-19]，也可能为 MS 提供新的治疗靶点。因此，本文就 Th17 细胞分化的调控及其与 MS 之间的关系及相关研究新进展进行综述，以期对 MS 的有效治疗提供新的思路。

1 Th17细胞的生物学特性

Th17 细胞是一种新型的辅助性 T 细胞，于 2003 年被发现。该细胞是宿主防御细菌和真菌病原体的关键细胞，在驱动病原性自身免疫应答方面发挥着重要作用^[20]。分化成熟的 Th17 细胞主要分泌 IL-17A、IL-17F、IL-22 等标志性细胞因子，这些促炎因子作用于树突状细胞、巨噬细胞、淋巴细胞以及其他炎性反应细胞，从而促进前炎性因子的激活、抗微生物肽的分泌、细胞外基质的调节、刺激粒细胞的生成和中性粒细胞的招募与激活^[21]。

IL-17 与受体结合后，可通过 MAPK 途径和 NF- κ B 途径发挥其生物学作用^[22]。MS 患者中 Th17 细胞比例及血清 IL-17、IL-22 及 IL-23 水平升高^[5,23]，提示 Th17 细胞和相关细胞因子促进了炎症发生和组织损伤。另有数据表明，通过阻断 Th17 细胞的分化或增殖，抑制或中和 Th17 细胞分泌的细胞因子和特异性转录因子^[24-25]，或操纵代谢途径，可调节 Th17/Treg 细胞平衡^[26]，提示可通过以上途径减轻 Th17 细胞在患者体内的致病效应。

2 Th17细胞的分化调控机制

2.1 细胞因子和转录因子的调控

多种细胞因子和转录因子构成调节网络，参与 Th17 细胞分化的正向或负向调节。在体外实验中，Th17 细胞可由初始 CD4⁺ T 细胞通过两种不同的途径诱导产生。一种是转化生长因子 - β (transforming growth factor- β , TGF- β) 与 IL-6 作用产生非致病性 Th17 细胞，另一种是由 IL-1 β 、IL-6、IL-23 与 TGF- β 协调作用产生致病性 Th17 细胞^[27]。IL-6 是 Th17 细胞分化不可或缺的细胞因子，其与 TGF- β 的协同作用是促进 Th17 细胞分化的关键因素^[28]。IL-23 是调控免疫功能的重要细胞因子，能促进 Th17 细胞增殖和维持细胞稳定，但不参与 Th17 细胞的早期分化。STAT3 是 IL-23 重要的信号转导分子，IL-23 可以通过介导 STAT3 的磷酸化过程使其激活，进而促进 IL-17 的分泌^[27]。McGeachy 等^[29] 研究报告，IL-23R (IL-23 受体) 缺陷小鼠体内的 Th17 细胞数量明显偏少，并对 EAE 的发病有极强的抵抗能力。ROR γ t 是 Th17 细胞分化的一个重要的转录因子，能持续表达并调控 IL-17 等重要细胞因子的分泌^[30]。干扰素 - γ (interferon- γ , IFN- γ) 可以通过抑制 TGF- β 下游信号转导因子 Smad3 磷酸化而阻断 Smad3 对 TGF- β 受体的作用^[31]，细胞因子信号转导抑制蛋白 3 (cytokine signaling inhibitory protein 3, SOCS3) 则对 IL-23 介导的 STAT3 磷酸化起着负调节作用，进而抑制 Th17 细胞的分化^[32]。IL-2 是 Th17 细胞的潜在抑制因子，其作用机制与转录因子 STAT5 的作用相关联：IL-2 与 IL-2R 相结合后激活 STAT5，而 STAT5 与插头框蛋白 3 (Foxp3) 启动子直接结合，增强 Foxp3 的表达^[33]。

以参与 Th17 细胞分化的相关细胞因子和主要转录因子为靶点，是调节 MS 免疫应答的有效方法^[34]。这些细胞因子可直接或间接决定淋巴细胞的表型，加强对病原体的免疫清除，调节 BBB 的通

透性, 以及影响神经胶质细胞的活化和代谢等。Sweeney 等^[35]研究发现, IFN- γ 能激活人树突细胞 (dendritic cell, DC), 抑制 IL-23 的生成, 而促进 IL-27 的生成。EAE 模型研究显示, 经过 IFN- γ 治疗的小鼠体内 IL-27 的表达水平升高, 中枢神经系统及周围神经系统 IL-17 的表达降低, 临床表征减轻。IL-27 受体缺失的小鼠细胞中, IFN- γ 对 Th17 细胞的抑制作用明显消失。IL-6 的新型小分子抑制剂——马多林-5 (MDL-5)、MDL-16 和 MDL-101 可显著抑制 IL-17 的分泌, 减缓 EAE 疾病进程^[36]。间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 可抑制或调节体内不同的免疫细胞亚群的功能和增殖, 发挥强大的抗炎和免疫调节作用^[37]。体外实验发现, MSCs 对 Th17 细胞增殖和分化的免疫抑制作用部分依赖于 IL-17RA (白细胞介素-17 受体 A) 的表达; 进一步的 EAE 小鼠模型研究发现, 注射 MSCs 能显著降低疾病的临床评分, 而注射 IL-17RA/ MSCs 的小鼠临床表现更差^[38]。因此, Th17 细胞分化的主要抑制因子有望作为免疫抑制和治疗的核

2.2 miRNA的调控

miRNA 作为转录后水平调控基因网络的关键因素, 参与细胞发育和分化, 并在 MS 的发生与发展中具有重要作用^[39]。研究人员利用激光捕获微分离技术和微阵列分析, 鉴定到 22 种 miRNA 在 MS 患者体内显著上调, 16 种下调^[40-42]。2017 年, Li 等^[12]在 MS 和 EAE 模型病理研究中发现 Th17 细胞是新亚群。Th17 细胞经血脑屏障转位后, 以较高的频率浸润急性 MS 病变^[43]。体内和体外研究表明, 很多 miRNA 介导 Th17 细胞分化。在 MS 和 EAE 模型中, miR-30a、miR-26a、miR-15b、miR-132 和 miR-146a 等在 Th17 分化过程中起负调控作用, 而 miR-384、miR-590、miR-326、miR-301a、miR-21 和 miR-155 等则起正调控作用^[41]。miRNA 主要调控 Th17 细胞分化过程中的细胞因子以及 ROR γ 和 STAT3 等信号通路, 有望作为 MS 疾病修饰治疗的潜在靶点。

miR-384、miR-409-3p 和 miR-1896 通过靶向 SOCS3/STAT3 途径促进反应性星形胶质细胞炎症因子的产生, 增强 CD4⁺ T 细胞向 Th17 细胞定向分化, 从而导致 Th17/Treg 比例失衡, 促进 EAE 小鼠脱髓鞘的发生^[44-45]。研究发现, MS 患者外周血单核细胞和脑脊液中 miR-590 与 miR-326 的表达明显升高, 且与病情严重程度呈正相关。进一步的研究结果表明, 它们分别通过靶向抑制 Tob1 与 Ets-1

(Th17 细胞分化相关的两种抑制因子) 增强 MS 中致病性 Th17 的分化, 加重 CNS 炎症。miR-326 与 miR-326 基因缺陷小鼠体内的 Th17 细胞数减少, 而两者过表达可导致产生大量的 Th17 细胞和出现严重的 EAE 症状^[46-47]。另外, miR-155 通过抑制 Ets-1 并促进 Th17 细胞分化过程中的 IL-23/IL-23R 通路引起自身免疫性炎症^[48]。miR-155-3p 和 miR-155-5p 是 miR-155 宿主基因产生的两个关键 miRNA。miR-155-3p 可通过抑制两种热休克蛋白 40 基因 *Dnaja2* 和 *Dnajb1*, 促进 Th17 细胞分化和自身免疫性脱髓鞘^[49]。miR-223 通过促进树突状细胞的活化来加强 Th17 细胞向脊髓的浸润^[50]。miR-301a 通过 IL-6/23 与 STAT3 通路靶向 *PIAS3* mRNA, 促进致病 Th17 亚群的发育^[51]。

miR-26a、miR-146a 则抑制 IL-6 与 IL-21 的分泌。沉默 EAE 小鼠体内的这两种 miRNA 可导致 Th17 相关细胞因子表达水平升高, EAE 病情加重; 而过表达时则会抑制 Th17 细胞分化, 使 EAE 病情减轻。相比之下, Treg 细胞特异性转录因子 Foxp3 被发现与 miR-26a 表达呈正相关^[52-53]。MS 患者 CD4⁺ T 细胞和 EAE 模型中致病 Th17 细胞中 miR-30a 表达下调, 而 miR-30a 过表达可通过靶向 IL-21 受体和 IRF4 mRNA 抑制致病 Th17 细胞分化, 降低 EAE 的严重程度^[12]。miR-15b 通过 NF- κ B (c-Rel 和 p65) 通路抑制 ROR γ t 表达^[54]。

一些 miRNA 通过抑制 T 细胞分化相关信号通路可能导致其他信号通路的抑制或级联激活, 从而决定 T 细胞的最终命运, 使 Th17 细胞数发生变化, 改变其介导的炎症性反应。这些特定的 miRNA 能够调节 Th17/Treg 分化的平衡, 有望成为 MS 疾病诊断和预后的标志物以及基因治疗的分子靶标。尽管这些 miRNAs 在 Th17 分化和 MS 发病机制中发挥着重要作用, 但其具体机制还有待进一步研究。

2.3 代谢途径的调控

大量研究表明, 代谢途径的调控与 T 细胞的活化、分化和免疫功能密切相关^[13,18-19,55-56]。初始 T 细胞经激活、增殖后, 分化成特定的亚群以对宿主环境的变化做出反应, 而各种分化后的细胞代谢会发生重新编程。其中, Th17 细胞的分化偏好于糖酵解途径和其他非典型的代谢途径, 如脂肪酸合成^[57]和谷氨酰胺 (glutamine, Gln) 代谢^[14]。Young 等^[57]研究发现, 通过靶向抑制脂肪酸体内从头合成的一种关键酶——乙酰 CoA 羧化酶 1 (acetyl-CoA carboxylase 1, ACC1) 来阻碍脂肪酸的合成, 能有效

抑制 Th17 细胞的分化并促进 Treg 细胞的生成,从而减轻小鼠 EAE 的病程。而谷氨酰胺分解代谢为 Th17 细胞增殖分化的主要能量供应途径^[58],其在 Th17 细胞中的重要作用已引起广泛的关注。2018 年和 2019 年的研究表明,谷氨酰胺代谢途径的靶向抑制剂可能是一种防治 Th17 细胞介导的相关性疾病如 MS 的有效药物^[14,58]。BPTES (bis-2-(5-phenylacetamido-1,2,4-thiadiazol-2-yl) ethyl sulfide 3) 是第一个被发现的谷氨酰胺酶 1 (glutaminase 1, GLS1) 抑制剂,其研究一直受到水溶性和生物利用度差的限制。而 BPTES 衍生物 CB-839 表现出了优异的抗水解药物能力,并作为一类 GLS1 的新型抑制剂成功进入临床研究阶段。V-9302 是第一个被发现能够阻断 Gln 转运的强大的小分子抑制剂,可以通过靶向 Na⁺ 依赖性中性氨基酸转运载体 2 (Na⁺ dependent neutral amino acid transporter 2, ASCT2) 促进氧化应激损伤和细胞死亡^[58]。这些抑制剂的研究为靶向 Gln 调节器和 MS 治疗的发展奠定了里程碑,有望为 MS 的治疗提供多种有前景的靶点。

T 细胞激活后诱导产生的活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 为驱动 T 细胞增殖分化所必需,而低水平的 ROS 促进 Th17 细胞的分化^[15,59]。谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 作为体内重要的抗氧化剂和自由基清除剂,能有效降低 ROS 水平。最近的研究发现, GSH 从头合成联合谷氨酰胺分解代谢途径能够调控氧化还原稳态与小鼠 T 细胞分化。将 GSH 从头合成过程关键酶 (谷氨酸 - 半胱氨酸连接酶 GCL 与谷胱甘肽合成酶 GS) 的编码基因敲除后, GSH 水平降低, ROS 水平升高, Th17 细胞分化率降低, EAE 小鼠模型病理特征减轻。美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于治疗 MS 的药物富马酸二甲酯 (DMF) 是延胡索酸的结构类似物,但其作用机制尚未完全阐明。Lian 等^[60] 的体外研究结果表明, DMF 通过提高细胞内 ROS 水平来抑制 Th17 的分化。Diebold 等^[61] 研究发现, DMF 治疗 12 个月, RRMS 患者来源的 T 淋巴细胞亚群体外增殖受到显著抑制,并且体外 DMF 处理减弱了 NF- κ B (p65) 向细胞核的易位。这些研究结果表明, DMF 对 T 细胞的增殖和氧化应激反应的诱导具有深远的影响。

3 MS 的治疗新策略

目前,临床上对于 MS 的治疗没有特效药物。经批准的 MS 治疗方法要么疗效有限,要么存在重

大安全隐患^[62]。MS 患者常通过糖皮质激素、类固醇药物和免疫抑制剂 (主要包括干扰素 - β 、醋酸格拉替雷、那他珠单抗、阿仑单抗) 等药物来进行治疗。类固醇类药物能够减轻炎症反应并具有免疫抑制作用,但起效慢,疗效也比较差,长期使用不良反应较多 (如胸闷、心悸和呼吸困难等); 免疫抑制剂的临床疗效显著,不良反应也较少,但对机体免疫功能起到广泛的抑制作用,若长期用药费用昂贵。因此,开发有效的新型药物对于 MS 患者来说极为重要。目前,中药因其长期用于各种炎症相关疾病的治疗且副作用相对较少而备受关注^[63-64]。Th17 细胞代谢相关的靶向抑制剂也有可能成为防治其介导的相关性疾病如 MS 的有效药物^[14,62]。

3.1 新型治疗药物

西医治疗常因其疗效显著而优先考虑运用于 MS 临床治疗。NTG-A-009 (6-氨基吡啶 -3-醇) 是氨基吡啶类化合物的衍生物,具有较强的抗血管生成和抗结肠炎活性。研究发现,在 EAE 小鼠模型中, NTG-A-009 通过抑制 Th1 细胞和 Th17 细胞中 JAK1 和 JAK2 及其下游的 STAT1 和 STAT4 的磷酸化,有效抑制 Th1 和 Th17 细胞分化,而对 Treg 细胞没有影响。因此, Acharya 等^[65] 认为, NTG-A-009 可作为 Th1 和 Th17 介导的炎症和自身免疫性疾病的新潜在治疗药物。4-氨基吡啶 (4-aminopyridine, 4-AP) 是一种小分子非特异性钾通道阻滞剂,目前正作为 MS 的治疗药物应用于临床。钾通道参与 T 细胞活化,其阻滞剂则通过抑制 T 细胞的功能而改善 EAE。4-AP 在 MS 的慢性期有治疗功效,但其在 MS 活性阶段的有效性和安全性尚未建立,需要进行更详细的免疫学研究^[66]。1,25-二羟基维生素 D3 (1,25(OH)₂D₃) 作为维生素 D 的衍生物,最近被发现具有抑制 EAE 的潜力,其通过抑制促炎细胞因子 (IFN- γ 、GM-CSF 和 IL-17A) 和促进抗炎细胞因子 (IL-4 和 IL-10) 的表达,来降低 CNS 的炎症和脱髓鞘评分。此外, 1,25(OH)₂D₃ 治疗有效地提高了 CNS 疾病病变中的神经干细胞、少突胶质细胞前体细胞以及少突胶质细胞的数量,在治疗自身免疫性疾病中发挥着特殊的免疫调节作用^[67]。

3.2 阻止 Th17 细胞分化的药物

MS 的发生与发展与 T 细胞尤其是 Th17 细胞密切相关,因此,阻断 Th17 细胞的分化或增殖能有效防治 MS。片仔癀 (Pien Tze Huang, PZH) 是一种以麝香、牛黄、蛇胆、三七为主的中药配方,具有抗炎、免疫调节和神经保护作用,在临床上广泛

应用于各种炎症性疾病的治疗^[68]。与出现严重临床症状的EAE小鼠相比,PZH治疗小鼠出现轻微或中度临床症状。数据表明,PZH可以抑制促炎细胞因子的表达,如IL-17A、IL-1 β 、IL-6和TNF- α 等,从而降低EAE小鼠脾脏和CNS中Th1和Th17细胞的百分比,显著减少炎症细胞浸润和髓鞘损伤^[69]。这表明PZH对EAE小鼠具有治疗作用。甜菜碱(betaine)是甘氨酸的甲基衍生物,其主要生理作用是作为渗透剂和甲基供体(转甲基化)。Yang等^[70]研究报道,甜菜碱通过抑制DC来源的IL-6、IL-23、TGF- γ 等的产生来影响Th17的分化,从而改善MS,提示甜菜碱可能成为治疗MS的一种潜在的候选新药物。芍药苷(paeoniflorin, PF)是一种单萜苷类化合物,具有抗炎、调节免疫等多种作用。在Th17极化条件下,将CD4⁺T细胞与PF处理的DC共培养后发现,Th17细胞的百分比、磷酸化STAT3的含量以及IL-17的mRNA水平均降低。体内的研究结果也表明,EAE小鼠经PF处理后,脱髓鞘症状明显改善,Th17细胞在CNS和脾脏中的数量显著下降。PF通过抑制IKK/NF- κ B的激活和JNK的级联效应,进而抑制由DC分泌的共刺激分子(CD80和CD40)的表达和促炎细胞因子(IL-6和IL-12)的产生,最终影响Th17细胞的分化。该研究阐明了PF对Th17细胞的抑制作用,提示PF也有可能成为治疗MS的候选药物^[71]。

3.3 促进细胞凋亡的药物

高度活化的T细胞最终会分化成终末细胞并发生凋亡,从而限制细胞数量,抑制炎症,减少组织损伤。细胞凋亡是影响MS/EAE进展的重要因素之一^[72],无论是神经细胞过度凋亡,还是炎症细胞凋亡不足,都可能导致MS在急性期后复发或进展,甚至导致患者严重残疾。*Perp*是p53的凋亡相关靶点。Zhou等^[73]研究发现,T细胞中的*Perp*缺失可能抑制Th17细胞的凋亡,从而加剧EAE的发展。由于MS患者体内炎症性细胞过度活化和炎症浸润导致CNS脱髓鞘^[74],因此,诱导活化的炎症细胞凋亡可能有助于MS的治疗。吉西他滨(gemcitabine, GEM)以亚型和剂量依赖性的方式直接抑制效应T细胞亚群的增殖、活化和诱导凋亡。该药物可显著降低Th1和Th17细胞的细胞数量,预防MS小鼠模型EAE的发病。致病性CD4⁺T细胞可能是GEM治疗MS的有效靶点,该药物最终诱导T细胞凋亡而不影响其效应表型^[75]。黄芪甲苷(astragaloside IV, ASI)是从中药黄芪中分离得到的皂苷物,有报

道称ASI具有广泛的药理活性,包括抗病毒、抗氧化应激、抗炎症、免疫调节等^[76]。ASI可以有效地改善EAE的进展并抑制其复发,其机制可能是通过抑制NF- κ B和JAK/STAT信号通路,进而抑制Th1和Th17细胞的比例,增加脾脏和中枢神经系统中Treg细胞的比例。此外,还可能通过调节STAT3/Bcl-2/Bax信号通路,诱导MOG刺激的CD4⁺T细胞凋亡^[77]。

3.4 代谢相关酶抑制剂治疗MS

代谢免疫学及其与疾病的关系是近年来发展迅速的研究领域,可能为各种人类疾病的免疫调节提供新的治疗途径。有研究显示,葡萄糖类似物2-脱氧-D-葡萄糖(2-deoxy-glucose, 2DG)通过抑制己糖激酶的活性从而调控糖酵解途径,最终促进肿瘤细胞凋亡并抑制肿瘤细胞增殖^[78]。还有研究表明,谷氨酰胺酶抑制剂对重氮氧化正亮氨酸(6-diazo-5-oxo-L-norleucine, DON)通过调控谷氨酰胺分解途径抑制结肠癌、胰腺癌等肿瘤生长^[79-80]。另外的研究结果显示,氨基转移酶抑制剂氨基氧乙酸盐(amino-oxyacetate, AOA)与鸟氨酸脱羧酶抑制剂二氟甲基鸟氨酸(difluoromethylornithine, DFMO)通过调控磷酸酰胺分解途径抑制乳腺癌发展以及肿瘤生长^[81-82]。已有的数据表明,代谢过程的相关节点可以作为免疫细胞分化的调控靶标,而这些代谢相关酶抑制剂可能应用于MS疾病的治疗。前文提及的谷氨酰胺分解代谢途径中的关键酶抑制剂(如BPTES、CB-839、V-9302^[58])与FDA已批准的MS治疗药物(如DMF)以及其他代谢相关酶抑制剂的联合应用,在治疗MS方面可能具有广阔的临床应用前景。然而,代谢通路免疫细胞功能之间的紧密联系还处于起步阶段,这些途径的非特异性的靶向作用存在免疫抑制和干扰记忆性T细胞生成的风险。

综上所述,应该充分利用中西医结合以及免疫学的优势开展深入研究,不断总结治疗MS的有效方法以改善患者的生活质量,开发出疗效强、低风险的新型药物。然而,上述药物在临床上的研究相对较少,因此其长期安全性未知,需要进行大量的动物实验和临床试验以及上市后的监测,以确保这些药物在MS治疗中的安全性和疗效。

4 结语

在过去的几年里,关于MS的致病机制以及辅助性T细胞的相关研究取得了一定的进展。Th17细胞的发现完善了T细胞分化途径,同时也丰富了

T 细胞亚群的种类, 更进一步加深了人们对 T 淋巴细胞在适应性免疫中作用的理解。鉴于 MS 与 T 细胞密切相关, 可以通过介导 T 细胞, 尤其是 Th17 细胞的分化途径, 来达到较好的治疗效果。然而, 对于 Th17 细胞的分化及其与疾病之间的关联性仍然有太多的未解之谜, 而 miRNA 介导细胞分化的具体机制也有待明确。MS 治疗风险受药物和患者等相关因素的影响, 新型药物的开发必须考虑综合风险评估和监测方法。这些策略能够调节炎症性细胞的分化方向, 对于未来开发新的 MS 治疗方法至关重要。

[参 考 文 献]

- [1] Ciccarelli O, Barkhof F, Bodini B, et al. Pathogenesis of multiple sclerosis: insights from molecular and metabolic imaging. *Lancet Neurol*, 2014, 13: 807-22
- [2] Li N, Shi S, Yang F, et al. A polysaccharide from *Eclipta prostrata* alleviates experimental autoimmune encephalomyelitis through inhibiting Th17 cells. *Carbohydr Polym*, 2018, 201: 608-14
- [3] Nylander A. Multiple sclerosis. *J Clin Invest*, 2012, 122: 1180-8
- [4] Macrez R, Stys PK, Vivien D, et al. Mechanisms of glutamate toxicity in multiple sclerosis: biomarker and therapeutic opportunities. *Lancet Neurol*, 2016, 15: 1089-102
- [5] Murphy AC, Lalor SJ, Lynch MA. Infiltration of Th1 and Th17 cells and activation of microglia in the CNS during the course of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain Behav Immun*, 2010, 24: 641-51
- [6] Komiyama Y, Nakae S, Matsuki T, et al. IL-17 plays an important role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol*, 2006, 177: 566-73
- [7] Park H, Li Z, Yang XO, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol*, 2005, 6: 1133-41
- [8] Baker D, Amor S. Experimental autoimmune encephalomyelitis is a good model of multiple sclerosis if used wisely. *Mult Scler Relat Disord*, 2014, 3: 555-64
- [9] Filippini G, Del Giovane C, Clerico M, et al. Treatment with disease-modifying drugs for people with a first clinical attack suggestive of multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 4: CD012200
- [10] Hemmer B. Multiple sclerosis in 2016: immune-directed therapies in MS—efficacy and limitations. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13: 72-4
- [11] Li X, Zhao L, Han JJ, et al. Carnosol modulates Th17 cell differentiation and microglial switch in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Front Immunol*, 2018, 9: 1807
- [12] Li B, Wang X, Choi IY, et al. miR-146a modulates autoreactive Th17 cell differentiation and regulates organ-specific autoimmunity. *J Clin Invest*, 2017, 127: 3702-16
- [13] Buck MD, Sowell RT, Kaech SM. Metabolic instruction of immunity. *Cell*, 2017, 169: 570-86
- [14] Johnson MO, Wolf MM, Madden MZ, et al. Distinct regulation of Th17 and Th1 cell differentiation by glutaminase-dependent metabolism. *Cell*, 2018, 175: 1780-95
- [15] Sena LA, Li S, Jairaman A, et al. Mitochondria are required for antigen-specific T cell activation through reactive oxygen species signaling. *Immunity*, 2013, 38: 225-36
- [16] Wei CB, Tao K, Jiang R, et al. Quercetin protects mouse liver against triptolide-induced hepatic injury by restoring Th17/Treg balance through Tim-3 and TLR4-MyD88-NF- κ B pathway. *Int Immunopharmacol*, 2017, 53: 73-82
- [17] Kan QC, Zhang HJ, Zhang Y, et al. Matrine treatment blocks NogoA-induced neural inhibitory signaling pathway in ongoing experimental autoimmune encephalomyelitis. *Mol Neurobiol*, 2017, 54: 8404-18
- [18] Patel CH. Targeting T cell metabolism to regulate T cell activation, differentiation and function in disease. *Curr Opin Immunol*, 2017, 46: 82-8
- [19] Ma EH, Poffenberger MC, Wong AH. The role of AMPK in T cell metabolism and function. *Curr Opin Immunol*, 2017, 46: 45-52
- [20] Aggarwal S, Ghilardi N, Xie MH, et al. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *Biol Chem*, 2003, 278: 1910-4
- [21] Zhang H, Bernuzzi F, Lleo A, et al. Therapeutic potential of IL-17-mediated signaling pathway in autoimmune liver diseases. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015: 436450
- [22] Hata K, Andoh A, Shimada M, et al. IL-17 stimulates inflammatory responses via NF- κ B and MAP kinase pathways in human colonic myofibroblasts. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2002, 282: G1035-44
- [23] Li YF, Zhang SX, Ma XW, et al. Levels of peripheral Th17 cells and serum Th17-related cytokines in patients with multiple sclerosis: a meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*, 2017, 18: 20-5
- [24] Grigorian A, Araujo L, Naidu NN, et al. N-acetylglucosamine inhibits T-helper 1 (Th1)/T-helper 17 (Th17) cell responses and treats experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Biol Chem*, 2011, 286: 40133-41
- [25] Ip FCF, Ng YP, Or TCT, et al. Anemoside A3 ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis by modulating T helper 17 cell response. *PLoS One*, 2017, 12: e0182069
- [26] Xu T, Stewart KM, Wang X, et al. Metabolic control of Th17 and induced T cell balance by an epigenetic mechanism. *Nature*, 2017, 548: 228-33
- [27] McGeachy MJ, Bak-Jensen KS, Chen Y, et al. TGF- β and IL-6 drive the production of IL-17 and IL-10 by T cells and restrain T_H-17 cell-mediated pathology. *Nat Immunol*, 2007, 8: 1390-7
- [28] Bettelli E, Carrier Y, Gao W, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature*, 2006, 441: 235-8

- [29] McGeachy MJ, Chen Y, Tato CM, et al. The interleukin 23 receptor is essential for the terminal differentiation of interleukin 17-producing effector T helper cells *in vivo*. *Nat Immunol*, 2009, 10: 314-24
- [30] Vanov II, McKenzie BS, Zhou L, et al. The orphan nuclear receptor ROR γ t directs the differentiation program of proinflammatory IL17⁺T helper cells. *Cell*, 2006, 126: 1121-33
- [31] McKarns SC, Schwartz RH. Distinct effects of TGF- β 1 on CD4⁺ and CD8⁺ T cell survival, division, and IL-2 production: a role for T cell intrinsic Smad3. *J Immunol*, 2005, 174: 2071-83
- [32] Chen Z, Laurence A, Kanno Y, et al. Selective regulatory function of Socs3 in the formation of IL-17-secreting T cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 8137-42
- [33] Laurence A, Tato CM, Davidson TS, et al. Interleukin-2 signaling via STAT5 constrains T helper 17 cell generation. *Immunity*, 2007, 26: 371-81
- [34] Cai Y, Shen H, Qin C, et al. The spatio-temporal expression profiles of CD4⁺T cell differentiation and function-related genes during EAE pathogenesis. *Inflammation*, 2017, 40: 195-204
- [35] Sweeney CM, Lonergan R, Basdeo SA, et al. IL-27 mediates the response to IFN- β therapy in multiple sclerosis patients by inhibiting Th17 cells. *Brain Behav Immun*, 2011, 25: 1170-81
- [36] Aqel SI, Kraus EE, Jena N, et al. Novel small molecule IL-6 inhibitor suppresses autoreactive Th17 development and promotes T development. *Clin Exp Immunol*, 2019, 196: 215-25
- [37] Luz-Crawford P, Djouad F, Toupet K, et al. Mesenchymal stem cell-derived interleukin 1 receptor antagonist promotes macrophage polarization and inhibits B cell differentiation. *Stem Cells*, 2016, 34: 483-92
- [38] Kurte M, Luz-Crawford P, Vega-Letter AM, et al. IL17/IL17RA as a novel signaling axis driving mesenchymal stem cell therapeutic function in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Front Immunol*, 2018, 9: 802
- [39] Chen C, Zhou Y, Wang J, et al. Dysregulated microRNA involvement in multiple sclerosis by induction of T helper 17 cell differentiation. *Front Immunol*, 2018, 9: 1256
- [40] Junker A, Krumbholz M, Eisele S, et al. MicroRNA profiling of multiple sclerosis lesions identifies modulators of the regulatory protein CD47. *Brain*, 2009, 132: 3342-52
- [41] Siegel SR, Mackenzie J, Chaplin G, et al. Circulating microRNAs involved in multiple sclerosis. *Mol Biol Rep*, 2012, 39: 6219-25
- [42] Keller A, Leidinger P, Steinmeyer F, et al. Comprehensive analysis of microRNA profiles in multiple sclerosis including next-generation sequencing. *Mult Scler*, 2014, 20: 295-303
- [43] Montes M, Zhang X, Berthelot L, et al. Oligoclonal myelin-reactive T-cell infiltrates derived from multiple sclerosis lesions are enriched in Th17 cells. *Clin Immunol*, 2009, 130: 133-44
- [44] Qu X, Han J, Zhang Y, et al. MiR-384 regulates the Th17/Treg ratio during experimental autoimmune encephalomyelitis pathogenesis. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11: 88
- [45] Liu X, Zhou F, Yang Y, et al. MiR-409-3p and MiR-1896 co-operatively participate in IL-17-induced inflammatory cytokine production in astrocytes and pathogenesis of EAE mice via targeting SOCS3/STAT3 signaling. *Glia*, 2019, 67: 101-12
- [46] Liu Q, Gao Q, Zhang Y, et al. MicroRNA-590 promotes pathogenic Th17 cell differentiation through targeting Tob1 and is associated with multiple sclerosis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 493: 901-8
- [47] Azimi M, Ghabaee M, Naser Moghadasi A, et al. Altered expression of miR-326 in T cell-derived exosomes of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2019, 18: 108-13
- [48] Hu R, Huffaker TB, Kagele DA, et al. MicroRNA-155 confers encephalogenic potential to Th17 cells by promoting effector gene expression. *J Immunol*, 2013, 190: 5972-80
- [49] Mycko MP, Cichalewska M, Cwiklinska H, et al. miR-155-3p drives the development of autoimmune demyelination by regulation of heat shock protein 40. *J Neurosci*, 2015, 35: 16504-15
- [50] Satoorian T, Li B, Tang X, et al. MicroRNA223 promotes pathogenic T-cell development and autoimmune inflammation in central nervous system in mice. *Immunology*, 2016, 148: 326-38
- [51] Mycko MP, Cichalewska M, Machlanska A, et al. MicroRNA-301a regulation of a T-helper 17 immune response controls autoimmune demyelination. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: E1248-57
- [52] Zhang R, Tian A, Wang J, et al. miR26a modulates Th17/Treg balance in the EAE model of multiple sclerosis by targeting IL6. *Neuromol Med*, 2015, 17: 24-34
- [53] Qu X, Zhou J, Wang T, et al. miR-30a inhibits Th17 differentiation and demyelination of EAE mice by targeting the IL-21R. *Brain Behav Immun*, 2016, 57: 193-9
- [54] Liu R, Ma X, Chen L, et al. MicroRNA-15b suppresses Th17 differentiation and is associated with pathogenesis of multiple sclerosis by targeting-GlcNAc transferase. *J Immunol*, 2017, 198: 2626-39
- [55] Zeng H, Chi H. mTOR signaling in the differentiation and function of regulatory and effector T cells. *Curr Opin Immunol*, 2017, 46: 103-11
- [56] Lmeida L, Lochner M, Berod L. Metabolic pathways in T cell activation and lineage differentiation. *Semin Immunol*, 2016, 28: 514-24
- [57] Young KE, Flaherty S, Woodman KM, et al. Fatty acid synthase regulates the pathogenicity of Th17 cells. *J Leukoc Biol*, 2017, 102: 1229-35
- [58] Li L, Meng Y, Li Z, et al. Discovery and development of small molecule modulators targeting glutamine metabolism. *Eur J Med Chem*, 2019, 163: 215-42
- [59] Gerriets VA, Kishton RJ, Nichols AG, et al. Metabolic programming and PDHK1 control CD4⁺ T cell subsets and inflammation. *J Clin Invest*, 2015, 125: 194-207
- [60] Lian G, Gnanapeakasam JR, Wang T, et al. Glutathione *de novo* synthesis but not recycling process coordinates with

- glutamine catabolism to control redox homeostasis and directs murine T cell differentiation. *eLife*, 2018, 7: e36158
- [61] Diebold M, Sievers C, Bantug G, et al. Dimethyl fumarate influences innate and adaptive immunity in multiple sclerosis. *J Autoimmun*, 2018, 86: 39-50
- [62] Prosperini L, Kinkel RP, Miravalle AA, et al. Post-natalizumab disease reactivation in multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord*, 2019, 12: 1756286419837809
- [63] Li L, Liu H, Shi W, et al. Insights into the action mechanisms of traditional Chinese medicine in osteoarthritis. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2017: 5190986
- [64] Zhu J, Shen L, Lin X, et al. Clinical research on traditional Chinese medicine compounds and their preparations for amyotrophic lateral sclerosis. *Biomed Pharmacother*, 2017, 96: 854-64
- [65] Acharya S, Timilshina M, Jiang L, et al. Amelioration of Experimental autoimmune encephalomyelitis and DSS induced colitis by NTG-A-009 through the inhibition of Th1 and Th17 cells differentiation. *Sci Rep*, 2018, 8: 7799
- [66] Moriguchi K, Miyamoto K, Fukumoto Y, et al. 4-Aminopyridine ameliorates relapsing remitting experimental autoimmune encephalomyelitis in SJL/J mice. *J Neuroimmunol*, 2018, 323: 131-5
- [67] Sun D, Luo F, Xing JC, et al. 1,25(OH) D inhibited Th17 cells differentiation via regulating the NF- κ B activity and expression of IL-17. *Cell Prolif*, 2018, 51: e12461
- [68] Zhang L, Lam WP, Lü L, et al. Protective effects and potential mechanisms of Pien Tze Huang on cerebral chronic ischemia and hypertensive stroke. *Chin Med*, 2010, 5: 35
- [69] Qiu X, Guo Q, Liu X, et al. Pien Tze Huang alleviates relapsing-remitting experimental autoimmune encephalomyelitis mice by regulating Th1 and Th17 cells. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1237
- [70] Yang C, Lai W, Zhou J, et al. Betaine ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibiting dendritic cell-derived IL-6 production and Th17 differentiation. *J Immunol*, 2018, 200: 1316-24
- [71] Zhang H, Qi Y, Yuan Y, et al. Paeoniflorin ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis via inhibition of dendritic cell function and Th17 cell differentiation. *Sci Rep*, 2017, 7: 41887
- [72] Moore CS, Hebb AL. Inhibitor of apoptosis protein (IAP) profiling in experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) implicates increased XIAP in T lymphocytes. *J Neuroimmunol*, 2008, 193: 94-105
- [73] Zhou Y, Leng X, He Y, et al. Loss of in T cells promotes resistance to apoptosis of T helper 17 cells and exacerbates the development of experimental autoimmune encephalomyelitis in mice. *Front Immunol*, 2018, 9: 842
- [74] Jadidi-Niaragh F. Th17 cell, the new player of neuroinflammatory process in multiple sclerosis. *Scand J Immunol*, 2011, 74: 1-13
- [75] Glenn JD, Xue P. Gemcitabine directly inhibits effector CD4 T cell activation and prevents experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol*, 2018, 316: 7-16
- [76] Li L, Hou X, Xu R, et al. Research review on the pharmacological effects of astragaloside IV. *Fundam Clin Pharmacol*, 2017, 31: 17-36
- [77] Yang L, Xing F, Han X, et al. Astragaloside IV regulates differentiation and induces apoptosis of activated CD4 T cells in the pathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2019, 362: 105-15
- [78] Sun L, Yin Y, Clark LH, et al. Dual inhibition of glycolysis and glutaminolysis as a therapeutic strategy in the treatment of ovarian cancer. *Oncotarget*, 2017, 8: 63551-61
- [79] Chen R, Lai LA, Sullivan Y, et al. Disrupting glutamine metabolic pathways to sensitize gemcitabine-resistant pancreatic cancer. *Sci Rep*, 2017, 7: 7950
- [80] Cervantes-Madrid D, Dominguez-Gomez G, Gonzalez-Fierro A, et al. Feasibility and antitumor efficacy, of simultaneously targeting glycolysis, glutaminolysis and fatty acid synthesis using lonidamine, 6-diazo-5-oxo-L-norleucine and orlistat in colon cancer. *Oncol Lett*, 2017, 13: 1905-10
- [81] Korangath P, Teo WW, Sadik H, et al. Targeting glutamine metabolism in breast cancer with aminooxyacetate. *Clin Cancer Res*, 2015, 21: 3263-73
- [82] Coni S, Di Magno L, Serrao SM, et al. Polyamine metabolism as a therapeutic target in hedgehog-driven basal cell carcinoma and medulloblastoma. *Cells*, 2019, 8: E150